Introduction à l'étude des glucides :

1 - Préambule :

- Ils sont métabolisés par l'organisme et convertis pour leur grande part en glucose (le métabolisme glucidique est déterminé par celui du glucose).
- Le glucose joue un rôle majeur dans l'apport énergétique par sa contribution à la nutrition cérébrale et sa concentration pratiquement constante dans le sang **(0.6 – 1.1 à jeun et <1.40 en période postprandiale)**
- Il est impossible de doser le fructose ou le galactose car leur taux dans le sang est nul.

- Des altérations des métabolismes des glucides sont fréquentes en pathologie et sont à l'origine de tableaux de Diabète de types I et II et des syndromes hypoglycémiques.
Par contre les altérations des métabolismes des autres oses sont beaucoup plus rares et font partie des domaines spécialisés.

- La mise en réserve du glucose sous forme de glycogène s'effectue au niveau des muscles et du foie en présence de l'insuline (**ceci diminue fortement l'osmolarité**). Ce stockage réalise une réserve énergétique très importante pour ces deux tissus (muscles : contraction, foie : régulation de la glycémie).
- La dégradation du glucose suit 2 voies : anaérobie au cytosol, aérobie dans la mitochondrie. Dans la première le pyruvate est transformé en lactate (voie préférentiel des muscles). Dans la deuxième le pyruvate conduit à l'acétyle-COA alimentant le cycle de Krebs.

- Toutes les cellules de l'organisme sont capables de stocker le glycogène sauf les cellules cérébrales.

Remarques :

•Exploration statique : mesurer la glycémie par un seul prélèvement.
•Exploration dynamique : si l'exploration statique n'est pas concluante, il faut injecter une substance (par exemple le glucose) et faire plusieurs prélèvements à des intervalles de temps différents pour décrire la réaction de l'organisme.
•Dans les conditions normales, il n'y a pas de présence de glucides dans les urines **(Glycosurie** = passage du glucose dans les urines : à partir d'une glycémie de **1.8 g/l= seuil rénal).**

2 - Sources :

2 - 1 - Sources exogènes :

- Il y a les **oligo-saccarides**, essentiellement les **diholosides** : saccharose (sucre de table, canne à sucre, betterave), le lactose (principal sucre du lait), le maltose (issu de la dégradation de l'amidon).
Et les monosaccarides : glucose, fructose (dans les fruits et le miel), le galactose.
L'amidon = polysaccaride de réserve chez les végétaux.
Le glycogène = polysaccaride de réserve chez les animaux.

2 - 2 - Sources endogènes :

En principe la cellule animale trouve suffisamment de glucose dans son alimentation pour ne pas avoir besoin d'en synthétiser mais plusieurs circonstances peuvent l'y contraindre :

•Pendant le jeûne glucidique (période inter-prandiale > 5 heures).
•Un catabolisme protéique excessif.
•un travail musculaire important : générateur d'acide lactique qui va être recyclé pendant la néo-glycogenèse dans le Cycle de Cori.

- On retrouve deux origines pour les sources endogènes :

1 - A partir de substrat de nature glucidique :

•**Le glycogène hépatique :** seule source de glucose pour toutes les cellules de l'organisme, sa teneur en glycogène est la plus élevée de l'organisme.
•**Le glycogène musculaire :** réserve locale uniquement pour la contraction musculaire.
•**Les autres oses :** le galactose, le mannose, qui vont subir au niveau du foie une inter-conversion.

2 - A partir de substrats de nature non-glucidique :

•**Acide lactique** (cycle de Cori).
Glucose ===== Muscle (anaérobiose) ===> Lactate
Lactate ===== Foie (aérobiose) =====> Glucose
•**Les acides aminés glucoformateurs** (50% des protéines donnent des glucoses par **désamination**). => Un métabolisme excessif des acides aminés pour corriger un déficit de glucose.
•**Les lipides** : par l'intermédiaire du glycérol (néoglucogenèse) issu de la dégradation des TG : glycérol + AG : source peu importante.
•**Le pyruvate (néoglucogenèse).**

- L'appel aux sources non-glucidiques est un processus plus lent car plus complexe, aussi, il n'intervient qu'après un certain délai, dans la correction d'une hypoglycémie.

Rq :
•Le foie assure à lui tout seul 90% de la néoglucogenèse de l'organisme, le rein y est pour 10%.
La néoglucogenèse peut fournir jusqu'à 300 grammes de sucres par jour, **ceci explique pourquoi un diabétique ne doit jamais arrêter son traitement d'insuline même en période de jeûne forcé car la fourniture du foie en glucose ne cesse jamais.**
•Il existe un équilibre alterné entre la consommation du glucose et les lipides énergétiques :
Acide Gras (6 carbones) ---> acétyle-COA ---> Cycle de Krebs. (44 ATP).
Glycolyse ---> acétyle-COA ---> Cycle de Krebs. (38 ATP).

•Hypoglycémie : (carence en glucose sanguin => carence en glucose intracellulaire)

1 - Glucose => néoglucogenèse => baisse de l'oxaloacétate => pas de cycle de Krebs.
2 - Energie => lipolyse => Triglycérides : - glycérol => néoglucogenèse.
- AG => Acétyle-COA => synthèse de CC.

- Ce phénomène peut se produire lors d'une hyperglycémie (Ex : diabète de type de II), où le glucose ne pénètre pas dans la cellule hépatique =>carence en glucose intracellulaire.

3 - La digestion :

- Seuls les monosaccharides peuvent être absorbés au niveau de la paroi intestinale sans nécessiter de modifications préalables.
- L'amidon est le seul glucide dont la digestion commence dans la bouche.

Les enzymes digestives :

- **L'amylase α1-4 :** secrétée par les glandes salivaires et le pancréas. Elle hydrolyse l'amidon et le glycogène en agissant en n'importe quel point de la chaîne sur les liaisons α1-4. Elle libère le maltose, dextrine et le malto-triose. Elle est inhibée par le pH gastrique. (Le muscle comporte la glycogène-phosphorylase).
- **L'α1-6 glycosidase :** appelée débranchante ou déramifiante hydrolyse les liaisons α1-6, se trouvant essentiellement dans le foie, les muscles et la muqueuse intestinale.
- **La saccharase (ou sucrase)** : agit sur le sucrose libérant le glucose et le fructose.
- **La β-galactosidase (lactase)** : agit sur le lactose libérant le glucose et le galactose.
- **La maltase :** qui hydrolyse le maltose donnant le glucose.

4 - L'absorption :

- L'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle, en particulier au niveau du **jéjunum**.
- La vitesse d'absorption est plus grande dans la partie proximale et elle varie avec la nature des oses.

Vitesse : Galactose > Glucose > Fructose.

Conditions d'entrée du glucose :

- Insuline (toutes les cellules sauf, le foie, le cerveau et les globules rouges).
- Gluts.

Deux mécanismes de transport assurent l'absorption des monosaccharides :

•**Co-transport du Na^+ :** il s'agit d'un mécanisme de transport actif secondaire. Il est spécifique du D-Glucose et du D-Galactose, ainsi les bordures en brosse utilisent le gradient de concentration via un transporteur unique pour ces deux sucres.

SGLUT1 : 1glucose(ou 1galactose)/ 2Na^+. (Les cellules intestinales).

SGLUT1 : 1glucose(ou 1galactose)/ 2Na^+ et SGLUT2 : 1glucose/ 1Na^+. (Les cellules rénales).

S-GLUT 1 des intestins et des reins ne transporte pas le fructose ; le S-GLUT 2 ne transporte pas le galactose, ni le fructose

•**Mécanisme de diffusion facilitée (Transport passif) spécifique du D-fructose : GLUT5**

- Le glucose est hydrosoluble. Il circule seul dans le sang.

Index glycémique (méthode de classification des glucides) :

Un glucide passant lentement dans le sang (lentement transformé en glucose) provoquera une faible amplitude, une faible augmentation de la glycémie et un index glycémique bas, et inversement pour le rapide.

Bien souvent encore on associe la vitesse d'absorption des glucides à la taille de la molécule considérée : la durée étant proportionnelle à la taille (amidon lentement).

Or les glucides ne sont jamais consommés seuls, la plupart sont associés avec des lipides et des protéines pendant les repas.

La vitesse d'absorption des glucides varie en fonction de facteurs tels que : le mode, la durée et la température de cuisson, la nature (forme liquide ou solide), le mode de consommation (glucide pris isolément ou lors d'un repas).

Consommés isolément, les glucidiques n'induisent pas tous le même index glycémique : Maltose > Glucose > Miel > Saccharose > Lactose > Fructose.

5- Pénétration des oses dans les cellules :

- GLUT 1 : ubiquitaire ; cerveau – rein – cœur – placenta - GR => entrée de glucose (forte affinité).
- GLUT 3 : Pc – cerveau – rein - cœur => entrée de glucose.
- GLUT 2 : Foie – Rein – Intestin grêle – pancréas (β) => transport bidirectionnel de glucose, surtout dans les intestins où il joue un rôle de détecteur de glucose, et cellules bêta du pancréas où ils stimulent l'insulinosécrétion.
- GLUT 4 : TMSS - TMSM – T. adipeux => entrée de glucose par translocation des récepteurs (insulinodépendant + effort physique) les plus nombreuses. Le fonctionnement des GLUT 4 est amplifié par l'enzyme 5' AMP Kinase (qui active la PFK2 entre autres).
- GLUT 5 : Essentiellement dans les intestins – rein - cerveau => Fructose et faible affinité pour glucose.
- S-GLUT 1 : Intestin + rein – transport du galactose et du glucose contre 2 Na^+; S-GLUT-2 : Rein – transport du glucose avec échange d'1 Na^+

Rq :

•T. Adipeux = Glande endocrine qui synthétise des hormones pour réguler le métabolisme des glucides et des lipides, (voir P7 leptine et P13 adiponectine).
•Le cerveau n'utilise pas les AG car ils sont liés à l'albumine => ne peuvent pas traverser la membrane.
•La G6Pase n'est pas présente dans le muscle.

Hk :	**Gk :**
•ubiquitaire. •Non stimulée par l'insuline. •Allostérique : inhibée par le G6P. •Affinité élevée = K_m bas. (dans le cerveau l'affinité est très grande).	•Présente dans le foie et le pancréas. •L'insuline active la transcription de son gène. •Non allostérique (pas de feed back négatif du G6P). •Affinité basse = K_m élevé.

Sécrétion d'insuline induite par le glucose, mécanisme cellulaire

- Le glucose pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (isoforme GLUT-2 chez les rongeurs et GLUT-1 chez l'homme).
- Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase (considérée, par certains auteurs, comme le « détecteur du glucose » ou *glucose sensor*).
- Une fois phosphorylé, le glucose est utilisé principalement par la voie de la **glycolyse** et de la **respiration oxydative**.
- Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production accrue de protons, d'équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) et surtout d'intermédiaires phosphorylés à haute énergie (ATP).
- La génération d'ATP conduit à l'**inactivation des canaux K^+/ATP**, entraînant une **dépolarisation membranaire** et **l'ouverture de canaux Ca^{2+}** voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'**augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+}**.
- Stimulation de l'**exocytose des grains de sécrétion d'insuline**.

R! : Pour la première étape c'est la GLUT-2 qui est impliquée (oublier ce qui est écrit en rapport avec GLUT-1).

Glycolyse : L'insuline possède un récepteur à activité tyrosine kinase : Phosphoryle **la Protéine Kinase A, qui phosphoryle des phosphatses pour les activer, et déphosphoryler les enzymes de la glycolyse et la glycogénogenèse.**

Régulation de la glycémie :

1- Régulation métabolique (allostérique) :

- S'effectue grâce à certains effecteurs qui activent ou inhibent certaines enzymes. Ceci est basé sur le niveau énergétique de la cellule.
- La première réaction d'une chaine métabolique est en général limitante => irréversible => le siège de la régulation. (Rappel de l'allostérie, inhibition de la réaction apr le rpoduit)

Enzyme	Activateurs	Inhibiteurs
Hk	/ / / / / / / / / / /	G6P
PFK1	AMP – ADP – F6P – F2,6 BiP	ATP – Citrate
Pyruvate Kinase	F1,6 Bi-P	ATP – Alanine
Citrate synthase	ADP – Acétyle-CoA	ATP – NADH – Citrate – SuccinylCoA
Iso-citrate déshydrogénase	ADP	ATP – NADH
α-cétoglutarate déshydrogénase	/ / / / / / / / / / /	NADH – SuccinylCoA

2- Régulation hormonale :

- **Toute anomalie dans la sécrétion d'une de ces hormones retentira sur le métabolisme des glucides.**

Glucagon :

Structure :

•Il est synthétisé par les cellules α des ilots de Langerhans. C'est un peptide de 29 acides aminés, de poids moléculaire très faible (3.5 Kda). Sa séquence est très constance chez tous les mammifères.

•Il est synthétisé sous forme de Pré ou pro-glucagon de 9 Kda. Après protéolyse => Glucagon + d'autres peptides sans action biologique.

•Il circule sous forme libre (non liée à une protéine). Sa demi-vie biologique est de l'ordre de 6 minutes.

•Il est dégradé dans le foie (++) et le rein.

Sécrétion :

Sa sécrétion est stimulée par :

•Toute hypoglycémie (quelle que soit son origine).

•Lorsque l'insulinémie est basse.

•L'adrénaline.

•Repas richement protéique.

Inversement, toute hyperglycémie, présence d'insuline ou d'acides gras, annulent la sécrétion du glucagon.

Rôle :

•Son action s'oppose à celle de l'insuline. Il est hyperglycémiant à action immédiate.

•Il a également un effet cétogène.

•Hormone catabolisante = mobilisation des réserves énergétiques.

Action au niveau des tissus : (son récepteur est de type GPCR)

•**Foie :** + glycogénolyse + néoglucogenèse + cétogenèse + lipolyse.

•**T. adipeux :** + lipolyse.

•**Pancréas :** + stimule la sécrétion d'insuline.

Adrénaline : (Ou Épinéphrine : groupe des catécholamines)

Sécrétion :

Synthétisée par la médullo-surrénale, c'est l'hormone de stresse, peur, colère ...etc.

Sa demi-vie est de 10 à 20 secondes.

Rôle :

•Action hyperglycémiante rapide, efficace et transitoire (si l'hyperglycémie dure il y aura intervention d'autres hormones dont l'action est lente mais durable comme le cortisol). Elle active la phosphorylase nécessaire à la transformation du Glycogène et G1P puis G6P enfin glucose (glycogénolyse).

Action au niveau des tissus : **(elle lyse x))**

•**Foie :** + glycogénolyse et néoglucogenèse.

•**Muscle :** + glycogénolyse

•**T. adipeux :** + la lipolyse

•**Cœur :** augmente le rythme cardiaque.

•**Pancréas :** + stimule la sécrétion de glucagon et inhibe la synthèse d'insuline et son action.

Glucocorticoïdes surrénaliennes : Cortisol

Sécrétion : Hormone stéroïde synthétisée par la corticosurrénale.

Rôle : Prend le relais des hormones hyperglycémiantes à action rapide.

•Action au niveau des tissus : (économise le glucose, on peut imaginer que le glycogène est épuisé après l'intervention de l'adrénaline et du glucagon).

.

•**Foie :** + néoglucogenèse d'origine protéique et lipolyse.
•**Muscle :** + Protéolyse.
•**Pancréas :** diminue la sécrétion d'insuline.

ACTH (Adréno-cortico-trophine) : stimule la corticosurrénale ?

Sécrétion : Synthétisée par l'hypophyse antérieure sous l'impulsion de l'hypothalamus.

Rôle : Elle a une double action : **agit indirectement en influençant la synthèse des hormones**
• Elle freine la synthèse de l'insuline par le pancréas.
•Elle agit indirectement en favorisant la sécrétion du Cortisol.

GH (hormone de croissance) : Somatotrophine (STH)

Hormone de croissance synthétisée par l'hypophyse antérieure. Hormone diabétogène. Elle agit de manière indirecte en augmentant le catabolisme des acides gras libres, en inhibant l'action de l'insuline, donnant ainsi de l'énergie à l'organisme ce qui permet de réserver le glucose pour les cellules strictement glucodépendantes. **Elle est stimulée par le glucagon**. ?

TSH (hormone de stimulation de la thyroïde) :

Sécrétion : Synthétisée par l'antéhypophyse. Son excès peut causer le diabète, elle est dite diabétogène.

Rôle :
•Agit de manière indirecte en augmentant la lipolyse ce qui produit de l'énergie et permet de réserver le glucose pour les cellules qui le consomment préférentiellement.
•Stimule la synthèse de T3, T4.

- On pourrait expliquer l'effet diabétogène des **GH et TSH** par leur inclinaison à économiser le glucose. En clair, = glucose reste dans le sang trop longtemps et en quantité grandissante = Hyperglycémie = Hyper-insulinémie= Inuslino-résistance = diabète) (à confirmer).

Les hormones thyroïdiennes : T3, T4 :

•Accélèrent la vitesse d'absorption des sucres par la muqueuse intestinale.
•Ils potentialisent l'action de l'adrénaline sur la glycogénolyse hépatique.

•Stimulent aussi la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la lipolyse.

Leptine :

Sécrétion : l'adipocyte. (Bonne pour la ligne :-p)

Rôle :

- Baisse la glycémie en accélérant le captage cellulaire du glucose (augmente la sensibilité à l'insuline).
- Inhibe la sécrétion d'insuline, active la lipolyse et inhibe la lipogenèse.
- Active la dégradation oxydative des AG.
- Hormone de satiété.
- Augmente l'absorption des protéines au détriment des lipides.
- Active la 5' AMP Kinase

Insuline :

Structure :
•Hormone peptidique produite par les cellules β des ilots de Langerhans.
•C'est un polypeptide (5800 da) formé de chaînes A (21 AA) et B (31 AA) réunies par deux ponts disulfures qui relient les cystéines 7 et 20 de la chaîne A avec respectivement les cystéines 7 et 19 de la chaîne B.
•La chaîne A présente un pont di-sulfure intracaténaire entre Cys 6 et Cys 11
•La chaîne B est reliée au peptide C par un dipeptide Arg-Arg ; la chaîne A est reliée au peptide C par un dipeptide Arg-Lys
•Le récepteur de l'insuline présente deux sous-unités α fixatrices de la molécule d'insuline, et deux sous-unités β douées d'activité tyrosine kinase
•Sa structure est quasiment identique chez tous les mammifères (différence de 3 AA), et sa demi-vie est d'environ de 5 minutes.
•Elle est dégradée dans le foie (++), le muscle et le rein.
Sécrétion :
Pro-insuline (légèrement active) == **Trypsine** ==> Insuline + Peptide C.
Rôle du Peptide C : quand on ne peut pas doser l'insuline on dose le peptide C car il n'est pas digéré, il est éliminé dans les urines.

La sécrétion postprandiale est stimulée par :
•L'élévation de la glycémie (le glucose étant le stimulant fondamental).
•Une élévation de la concentration des acides gras, des acides aminés et des corps cétoniques dans le sang.
•Les hormones du duodénum, essentiellement le **GIP**.
•Du point de vue pharmacologique : les sulfamides hypoglycémiants et le **glucagon.**

Dans les cellules β du pancréas La sécrétion d'insuline nécessite :

- **La fermeture des canaux K^+, ATP dépendants (K^+ extra augmente).**
- **L'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage dépendants (Ca^{2+} intra augmente).**

Rôle :
Hormone anabolisante, pléiotrope, seule hormone Hypoglycémiante.

Action au niveau des tissus :

•**Foie :** + Glycogénogenèse + Lipogenèse + Glycolyse, Inhibe : Cétogenèse et néoglucogenèse.
•**Muscle :** + Glycogénogenèse + Glycolyse
•**T. adipeux :** + Lipogenèse.
•**Rein :** inhibe la Néoglucogenèse
•+ Voie des Pentoses Phosphates.

•Stimulation de la glycolyse : stimulation de la synthèse de la GK et activation de la PFK.
•Stimulation de la glycogénogenèse : stimulation de la glycogène-synthétase et inhibition de la glycogène-phosphorylase.
•Inhibition de la néoglucogenèse : inhibition de la PEP-CK et la Pyruvate Carboxylase.

Insulinémie :

1unité d'insuline U = 40 mg, ceci métabolise environ 3 à 4g de sucre **(1g d'insuline métabolise 100kg de glucose!)**.

- La sécrétion de base est de 1U par heure
- Un adulte sain sécrète entre 50 à 70U d'insuline par jour (de quoi métaboliser 200 à 300g de glucose)
- Après un jeune de 10h elle est de 10 à 20 mU/L après un repas normal elle s'élève de 100 à 160 mU/L

Rq: l'insulinémie est totalement dépourvue de valeur chez un diabétique insulinodépendant
L'action insulino-sécrétrice du glucose est plus marquée après ingestion qu'après injection intraveineuse, cela grace aux hormones gastro-duodénales

- Glucotoxicité : l'excès de glucose peut bloquer la sécrétion d'insuline.

Remarques :

- ✓ A l'état nourri le glucose sert essentiellement au cerveau. En cas de manque de glucose la cellule nerveuse n'utilise pas d'AG, car, liés à l'albumine, ils ne peuvent pas traverser la membrane. Du coup elle utilise les corps cétoniques.
- ✓ GR et rétine => consommateurs exclusifs du glucose.
- ✓ Muscle omnivore.
- ✓ Foie => principalement les AG.
- ✓ Quand la glycémie est élevée l'eau fuit les cellules pour rejoindre le sang ==> déshydratation.
- **Somatostatine hormone inhibitrice bloque les sécrétions pancréatiques (insuline et de glucagon).**
- **Glucagon stimule l'insulino-sécrétion ; l'insuline inhibe la sécrétion de glucagon.**
- **Somatostatine, Cortisol, Leptine et l'Adrénaline, ACTH inhibent l'insulino-sécrétion.**
- **Toutes les catécholamines inhibent l'insuline.**

Exploration du métabolisme des glucides :

Précautions à prendre avant de tester la glycémie :

- Jeûne pendant 8h.

- Se renseigner sur la prise médicamenteuse : corticoïdes = glycémie élevée ==> néoglucogenèse à partir d'AA, provoquent l'augmentation de la glycémie sans présence de diabète mais avec un risque de le développer.

L'exploration Statique :

Méthodes réducti-métriques (quantification du pouvoir réducteur) : défaut : non-spécificité vis-à-vis du glucose.

Méthodes furfuraliques :
- Les oses ayant un nombre de carbones au moins égal à 5 sont déshydratés dans un milieu d'acide acétique à chaud pour donner des dérivés furfuraliques.
Défaut : non-spécificité vis à vis du glucose, car elle touche à la fois le glucose et d'autres oses.

Méthodes enzymatiques :
Elles sont rapides et spécifiques grâce à la spécificité des enzymes.

Système de la glucose-oxydase/peroxydase (GO/POD) :

D-Glucose ==== Glucose oxydase ===> Acide gluconique + H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène)
H_2O_2 + DH_2 (dérivé hydrogéné incolore) === POD ===> 2 H_2O + D (coloré)

- La coloration est importante car la couleur témoigne du glucose par la loi de Beer Lambert.
- Le problème de la méthode est que le H_2O_2 peut provenir d'autres sources que le glucose.

Système de l'héxokinase (HK) (méthode de Schmidt) :

Glucose + ATP === HK ===> G6P + ADP
G6P + $NADP^+$ === G6P déshydrogénase ===> 6 phospho-gluconate + NADPH,H^+

- Cette méthode est plus sûre, pour mesurer le taux de glucose on étudie la cinétique (la production) du NADPH,H^+ en mesurant l'absorption à 340 nm.

L'exploration dynamique :

Epreuves d'hyperglycémie :

A- l'épreuve de l'HGPO :
- Il s'agit de provoquer une hyperglycémie en injectant du glucose (75g) par voie orale ou intraveineuse (celle-ci est préférentielle car elle permet d'éliminer les problèmes d'absorption intestinale).
On mesure la glycémie pendant 270 minutes (4h30).
Le diagnostique se fait par comparaison de données avec un tableau référentiel.
Cette technique est aujourd'hui dépassée.

B- Epreuve de charge :

Consiste à mesurer la glycémie 2h après l'octroi d'une charge de 75g de glucose.
Elle est recommandée dans les cas suivants :

- Sujet obèse.
- Sujet âgé de plus de 45 ans.
- Sujet descendant de sujets diabétiques.
- Une femme (pour chercher le diabète gestationnel).
- Sujet hyper-tendu et atteint de dyslipoprotéinémie.
- Sujet avec une hyperglycémie modérée à jeun.
- Sujet avec antécédents d'intolérance au glucose.

Glycémie	A jeun	2h après la charge
Tolérance glucidique normale	<1.1 g/l	<1.4 g/l
Hyperglycémie modérée à jeun	1.1 - 1.25 g/l	/ / / / / / /
Intolérance au glucose	<1.26 g/l	1.4 - 1.99 g/l
Diabète	≥ 1.26 g/l	≥ 2 g/l

Epreuves d'hypoglycémie :

A- Epreuve de jeûne :

- L'influence du jeûne peut être systématiquement recherchée sans le cas ou l'on soupçonne un hyperinsulinisme organique (par opposition à l'hyperinsulinisme fonctionnel) qui se traduit par une masse tumorale de l'ilôt de Langerhans (adénome Langerhansien, le plus souvent bénin).

La durée du jeûne est de 72h.

B- Hypoglycémie assistée :

- Elle est dangereuse lorsqu'il y a présence d'une tumeur. Il y a un risque de provoquer un coma car on va additionner les effets de l'insuline exogène à ceux de l'insuline endogène.
- L'intérêt de la technique est de déterminer si l'hypoglycémie est de nature organique ou fonctionnelle (explorer les fonctions endocrines).
- Elle exige une surveillance médicale permanente et soigneuse. Après injection par voir IV d'insuline ordinaire :

- Chez le sujet normal la flèche d'hypoglycémie se situe à 30 minutes. Elle est toujours inférieure à 50% de la glycémie initiale. Le retour au taux de base se fait au bout d'une heure.
- Si la flèche d'hypoglycémie est petite le sujet est insulino-insensible.
- Si la flèche est supérieure à 50% du taux initial le sujet est insulino-sensible.

C- Epreuve aux sulfamides hypoglycémiants :

Il s'agit de stimuler la synthèse et la libération d'insuline. Dépistage du pré-diabète ou le diabète latent (favorisé par des facteurs exogènes exemple : grossesse. Il est sans symptômes apparents) :

- Epreuve de tolbutamide :

- Il faut injecter en IV une quantité de 1g diluée dans 20ml de solvant et faire des prélèvements toutes les 15- 20 minutes.

Interprétation :

- Chez le sujet normal, on constate une hypoglycémie fonctionnelle.
- Chez le sujet anormal, on constate une diminution de 80% de l'hypoglycémie par rapport à la glycémie normale.

Hyperglycémies provoquées sensibilisées :

D - Epreuve d'insuline + Glucose :

- On octroie une dose de 30g de glucose/m^2 de surface corporelle et 5 unités d'insuline ordinaire :
- Chez le sujet normal nous observons une baisse légère de glycémie (cuvette d'indifférence).
- Chez le sujet insulino-sensible : nous observons une baisse de glycémie de 0.3 g/l.
- Chez le sujet insulino-insensible : nous observons une hausse de glycémie de 1 g/l.

Autres méthodes statiques :

La mesure de la glycémie n'est pas la seule méthode employée, on peut aussi utiliser :

Mesure le l'hémoglobine A1C :

Hb A1C (hémoglobine glyquée):

- C'est une fraction de l'hémoglobine totale identifiée après séparation par chromatographie échangeuse de cations.
- C'est la fixation irréversible et non enzymatique du glucose sur la chaine β de l'hémoglobine permet le contrôle de la glycémie à moyen terme (120 jours ayant précédé le prélèvement = demi-vie de l'Hb). Donc on contrôle chaque 2- 3 mois.
- Il n'est pas influencé par le jeûne, le sexe, ou l'exercice par contre il est influencé par les maladies de l'hémoglobine par les anémies et la femme enceinte (hémoglobine fœtale). Dans ce cas on remplace le dosage des hbA1c par la fructosamine.
- Donc c'est une hémoglobine résultant d'une fixation du glucose sur le Val (extrémité N terminale de l'une des deux chaines β de la molécule (parfois les deux)).

Mécanisme :

- Le processus métabolique d'ajout est non enzymatique (car l'Hb est glyquée et non glycosilée). C'est une réaction irréversible ; de ce fait, la teneur (concentration) en Hémoglobine glyquée est proportionnelle au taux de glucose.

=> L'Hb A1C est le témoin de la moyenne des glycémies des deux mois précédents. De ce fait elle permet de mieux contrôler le diabète que la glycémie à jeun.

- La valeur est exprimée en % de l'Hb A1C par rapport à l'hémoglobine totale : Toute diminution de 1% de l'HB A1C se traduit par une chute de 20% de la fréquence des complications angiopathiques des diabétiques.

Interprétation :

Ce test ne reflète pas le diagnostique mais la qualité de la surveillance du diabète.

- Si Hb A1C < 6.5% : c'est bien !
- Si 6.5% < Hb A1C < 8% : quelque chose ne va pas (soit le traitement, soit l'alimentation, soit l'activité physique)
- Si Hb A1C > 8% : ça ne va pas du tout ! Il faut revoir le traitement totalement.
- Si Hb A1C < 7% : risque minime **de microangiopathies (surtout au niveau du rein et de l'œil)**
- Si 7% < Hb A1C < 8,5% : risque moyen ; Hb A1C > 10% : grand risque

Intérêt :

- Reflète le taux de sucres dans le sang sur une durée de 4 à 6 semaines.
- Il n'y a pas de différence concernant le sexe du sujet dans la mise en œuvre de la méthode.

Contre-indication : Le cas d'un sujet présentant une anémie.

La fructosamine :

- Le terme fructosamine désigne l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le **sérum**.
- L'albumine glyquée représente 80% de la fructosamine.
- Le principe est le même que pour l'Hb A1C, sauf que le renouvellement de l'albumine est plus rapide (18 jours). Il faut donc contrôler toutes les 2-3 semaines.
- La méthode de l'Hb A1C est beaucoup plus fiable que celle-ci, néanmoins on utilise cette méthode quand le patient est atteint d'une anémie.

Micro-albuminurie :

- Définie par une excrétion urinaire d'albumine (30 – 300 mg/ 24h)

Si l'excrétion est > 30 mg/24h, le résultat est positif (ce qui est anormal). Cette positivité n'est rattachée au diabète que dans le cas ou elle est retrouvée plusieurs fois (au moins à 2 reprises sur une durée de 3 à 6 mois car les taux changent chaque 24h).

- Il faut aussi s'assurer au préalable qu'il n'y a pas de pathologie urinaire.

Remarques :

•Dans le diabète de type I, l'excrétion urinaire (polyurie) constitue le premier signe biologique de l'atteinte de micro-angiopathies (frappent les petits vaisseaux à cause de l'accumulation du glucose dans les glycoprotéines qui forment leur paroi, touche surtout la rétine et le rein).

Au long terme il y aura une atteinte de macro-angiopathies : frappent les gros et moyens vaisseaux causant des artérites et des accidents cérébraux. (Ces 2 maladies sont présentes dans les 2 types diabètes).

•Dans le diabète de type II, elle témoigne d'un risque cardio-vasculaire accru et d'un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale.

Troubles des métabolismes des glucides :

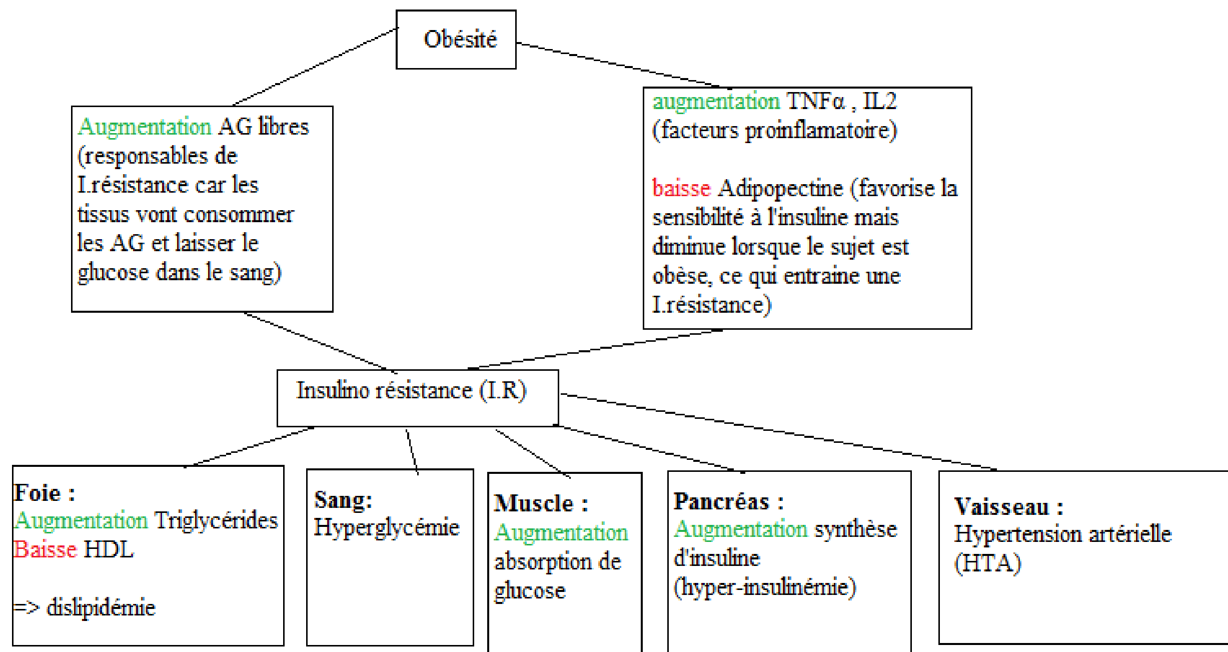
Syndrome métabolique :

Définition : C'est l'association d'une obésité abdominale, une insulino-résistance (hyper-insulinémie), une dyslipidémie, une augmentation de la pression artérielle et d'une hyperglycémie.

- Il suffit de 3 facteurs parmi ces 5 pour parler de S.Met.

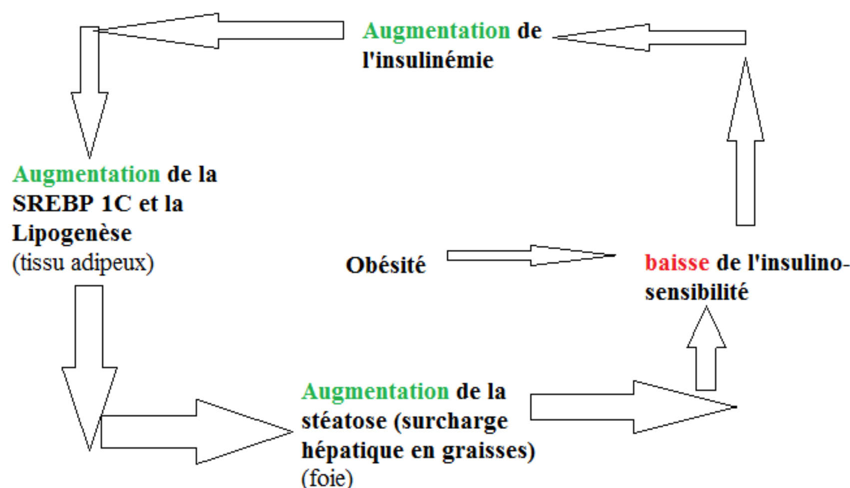
- Le S.Met est associé à un risque élevé de survenue de diabète de type II et de complications cardiovasculaires. La surnutrition et les habitudes de vie sédentaires de nos sociétés actuelles exposent à un excès d'adiposité qui est à l'origine de la survenue de S.Met.

Physiopathologie du S.Met :

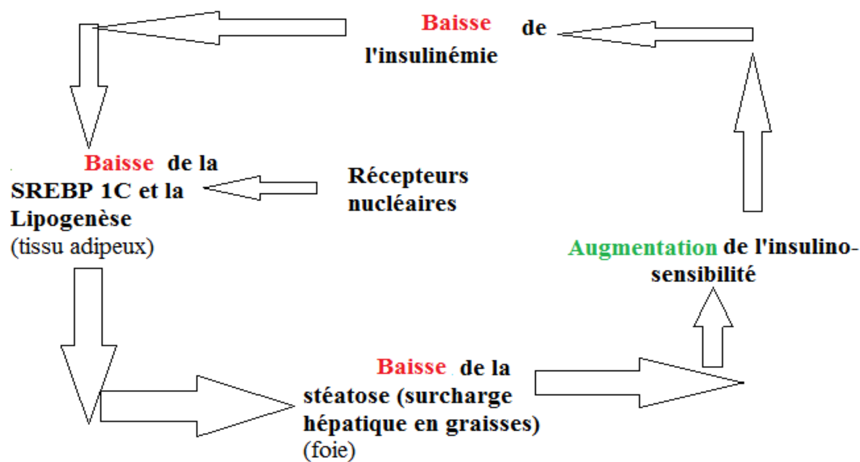


R! : Muscle = ce ne sont pas les muscles proprement dits mais les parois des vaisseaux.

Le cercle vicieux de Mc. Garry :



Pour rompre le cercle on diminue la lipogenèse :



R! :

Diabète sucré : (diabète = passe à travers de ; diabète rénal = passe à travers le rein -> glycosurie)

- Diabète type II (diabète de l'obèse) (DNID) = sujet adulte + obèse = pléthore.

Diabète :

Définition : C'est une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline ou de son activité (ou les deux).
- L'hyperglycémie s'accompagne de complications touchant de nombreux organes : Œil, Rein, Système cardiovasculaire et Neuropathies diabétiques.

Types de diabète :

Diabète de Type I (jeune et I-D) : (10% de tous les diabètes).
- C'est un diabète **insulinodépendant** (Il y a une insulino-déficience) qui touche les **jeunes**. Les sujets sont souvent **maigres**.

- Il s'agit d'une destruction des cellules β des ilots de Langerhans conduisant à une carence absolue en insuline. Il y en a deux formes :
•Une forme liée à une pathologie du système immunitaire => les anticorps attaquent le pancréas. (**la production des anticorps est un marqueur du diabète du type 1, mais ils disparaissent ensuite**)
•Une forme idiopathique (on ne connait pas les causes).

Si le père est touché, le risque est 2-3%
Si la mère est touchée, le risque pour l'enfant est de 4-5%
Si les deux parents sont touchés, le risque est de 30%

- C'est une maladie assez silencieuse : les signes cliniques ne sont visibles que 5 ou 6 ans après l'atteinte. Elle peut provoquer :

Acido-cétosique :

Manque d'insuline = manque de captation de glucose = dégradation de lipides et de protéines en acétyle-CoA pour néoglucogenèse dans le foie. ===> excès de consommation d'OAA = CK à l'arrêt = excès d'Acétyle-CoA = cétogenèse accentuée.

Traitement :

Insuline (lipogenèse) => pas d'Acétyle-CoA => pas de CC. Jusqu'à ce que les CC ne soient plus présents dans les urines. Ou greffe du pancréas (idéal).

Diabète de Type II (diabète du pléthore chez l'obèse, Non-I-D) : 90% des diabètes
- C'est un diabète non-I-dépendant qui touche l'**adulte**. Il est caractérisé par une **insulino-résistance** relative et un déficit insulino-sécrétoire prédominant ou l'inverse une Insulino-résistance prédominante et un déficit insulino-sécrétoire relatif.
- On observe une **obésité** chez 80% des sujets (tous les obèses ne deviennent pas diabétiques, il y a une prédisposition génétique)

Si aucun des parents n'est touché, le risque est < 5%
Si l'un des parents est touché, le risque pour l'enfant est de 30%
Si les deux parents sont touchés, le risque est de 50%

Traitement du DNID :

- Biguanides (augmente l'insulinosensibilité -et non l'insulinosécrétion-) = médicament qu'on donne aux obèses = risque d'acidose lactique avec problèmes au niveau du foie du rein et de l'appareil respiratoire **(car les biguanides bloquent la néoglucogenèse hépatique et rénale – cycle de Cori).**
- Sulfamides hypoglycémiants = stimuler la synthèse d'insuline.
- Greffe du pancréas.

- Ces trois premiers sont prescris dans le cas de l'insuffisance sécrétoire prédominante.

- Ou inhibiteurs de l'alpha-glucosidase pour diminuer l'absorption intestinale de glucose et pour qu'ils soient éjectés.
- La GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) peut normaliser la glycémie chez les personnes atteintes du diabète de type II, Elle agit pendant 3- 4 mn puis dégradée par les DPP 4 (Dipeptidyl Peptidase IV) (pour le traitement on administre des analogues de la GLP-1 ou des inhibiteurs des DPP4 (voir effet incrétine ci-après).

Diabète de Type MODY : (Maturity onset diabetes of the young) :
- Diabète non I.dépendant qui survient chez le jeune ; Il apparaît avant 25 ans et il n'y a aucune indication clinique chez l'enfant. Il se transmet selon le mode autosomique dominant.
- Il y a une augmentation modérée de la glycémie : 1.1 < Glycémie < 1.4
- Il existe 6 types de MODY : 1, 2, 3, 4, 5 et X

Le Mody 2 (le plus important) :
- Hyperglycémie due à la mutation de la Glucokinase au niveau du foie et pancréas :

- G6P dans le foie (HK faible) = glycogène, glycolyse et CK

- G6P dans le pancréas (HK inexistante) = glycolyse + CK et **surtout** intervient au niveau de la membrane (dépolarisation) pour ouvrir les canaux calciques qui vont libérer l'insuline. Décalage de phosphorylation de Glucose -> faible fermeture canaux K+ et faible ouverture des canaux Ca2+ -> faible sécrétion d'insuline.

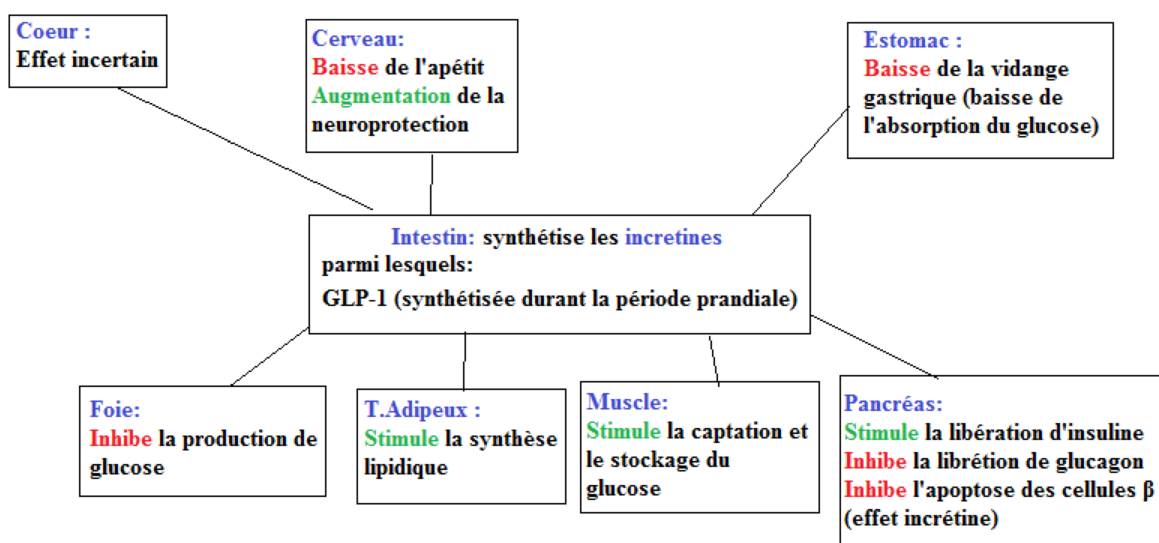
Le seuil de glycémie, qui déclenche la sécrétion d'insuline, est donc anormalement élevé mais les patients ne sont pas exposés aux mêmes risques de complications que dans le Diabète de type II.
Traitement : mesures diététiques ou bien sulfamides hypoglycémiants.

Il existe des diabètes induits par une prise médicamenteuse :

- Diabète iatrogène (dû aux médicaments, ex : corticoïdes -*Syndrome de Cushing iatrogène-*, progestérone, protéases).
- Diurétiques (contre l'HTA) donc la déficience en hormones antidiurétiques peut causer le diabète.
- Progestatif (les pilules contraceptives).
- Anti-protéases (traitement du SIDA).
- Cas des pancréatites chroniques = inflammation chronique du pancréas.
- Endocrinopathies = pathologies liées aux glandes endocrines (hyperglycémie => augmentation de la synthèse des ACTH, ou Adrénaline –*Phéochromocytome* - Cortisol -*Syndrome de Cushing endogène-*, GH –*Acromégalie-*, T3 et T4 –*Hyperthyroïdie-* ... etc.).
- Diabète mitochondrial qui se transmet par la mère uniquement.

Effet incrétine = insuline libérée lors de la consommation orale de glucose qui passe par l'intestin > celle libérée par l'injection intraveineuse de glucose car :

Entérocyte synthétise les hormones Glucagon Like Peptide 1 (GLP1) qui va agir :

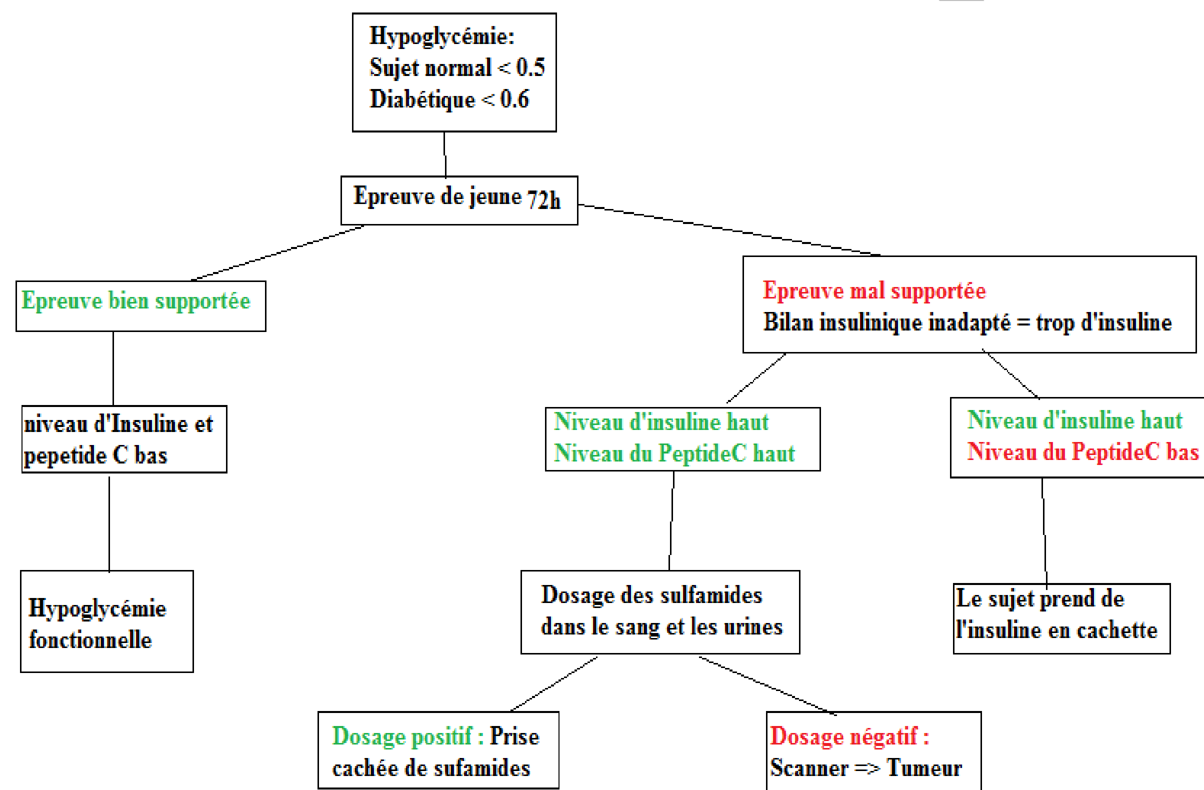


Hypoglycémie :

Définition : Définie par la triade de Whipple :
•Glycémie plasmatique < 0.45 g/l chez le sujet normal et < 0.6 chez le diabétique
•Une symptomatologie neuroglucopénique.
•Disparition des symptômes dès l'administration de glucose.
Symptomatologie : Il existe deux types :
•Effets en rapport avec la sécrétion de catécholamines en réponse à la baisse de la glycémie (l'adrénaline) : mains moites, sueurs profondes, palpitations, tachycardie, tremblement des extrémités, pâleur des extrémités et du visage et signes digestifs (fringale douloureuse, crampes épigastriques, nausées, crises de diarrhées).
•Souffrance du SNC (neuroglucopénie) : sensations de malaise, céphalées, désorientation spatiotemporelle, troubles psychiques chroniques.

Etiologie : L'hypoglycémie est une urgence métabolique, il faut en chercher les causes :
•Erreurs thérapeutiques chez les diabétiques (80% des cas).
• Cause organique : adénome du pancréas qui synthétise de l'insuline.
•Hypoglycémie réactionnelle : atteinte de la surrénale ou des hormones de croissance ou une hypothyroïdie.
•Hypoglycémie médicamenteuse.

Rq : Trouble neurologique = hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire.



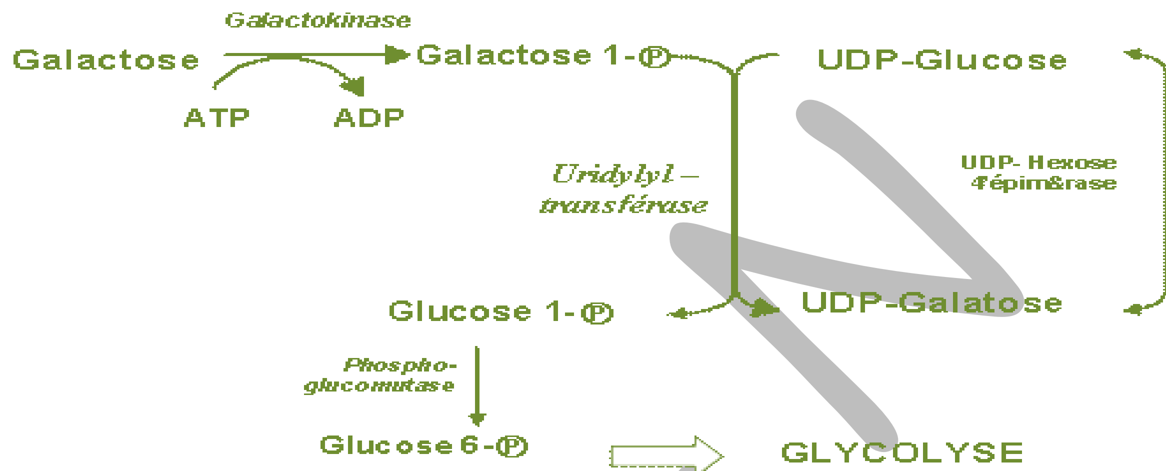
Pathologies :

➢ **La galactosémie congénitale :**

- Chez le nouveau-né, aucun trouble à la naissance. Premier biberon = vomissements, diarrhées donc déshydratation qui conduit à un retard staturo-pondéral (ne grossit pas et ne grandit pas), gros foie et grosse rate.
- Cause : déficit en **l'enzyme Galactose 1- phosphate uridylyl transférase** (accumulation du Gal-1-P qui est toxique) par insuffisance hépatique.

- Héréditaire.
- Symptômes : vomissements, diarrhées, retard mental.
- Cette pathologie provoque la cataracte (réduction du Gal-1-P accumulé en galactitol au niveau de l'œil).
- Traitement : régime sans Galactose.

UDP galactose sert dans la synthèse des MPS et les cérébrosides.



La fructosémie congénitale :

- cause : déficit en F-1-P aldolase. Se transmet selon le mode autosomique récessif.
- Pâleur, signes d'hypoglycémie, F1P toxique quand il s'accumule **(chute d'ATP).**

- Bilan : accumulation de F-1-P donc le F-1-P s'accumule => captation d'ATP => inhibition de 2 ou 3 enzymes de la néoglucogenèse.
- Conséquence : chute du taux d'ATP, foie atteint (nausées et vomissements) et **absence de diarrhée par rapport à la galactosémie congénitale.**
- Diagnostique : test thérapeutique (Il faut supprimer le sucre et voir l'amélioration).

Si fructokinase atteinte = pas de maladies. Fructose éliminé dans les urines et asymptomatique.

Intolérance aux disaccharides (oligosaccharides) :

- diarrhée hydrique.
- PH acide des selles.
- Vomissements.

- 100 g de disaccharides non hydrolysés = va appeler vers la lumière intestinale => 970 mL d'eau.
- La flore intestinale (bactéries) se charge d'hydrolyser les disaccharides pour produire des acides agressifs pour l'intestin (acide lactique, acide acétique ...etc.).

Donc : 100g d'acide =====> 3.6 L d'eau (pour assurer l'osmolarité du liquide intestinal)

- C'est cela qui provoque les diarrhées.
- Tout cela va irriter la muqueuse intestinale et modifier la perméabilité. Dans les cas les plus graves, l'intestin lésé présente des difficultés dans l'absorption et la digestion.

		Intolérance spécifique des disaccharides	Atteinte généralisée de l'intestin
Dépistage	pH	Très bas	Habituel
Diagnostique	Charge orale aux disaccharides	Courbe d'hyperglycémie aplatie	Courbe d'hyperglycémie aplatie
	Diarrhées	++	+
	Charge orale au D-Glucose	Courbe normale	Aplatie
	Charge orale au D-Xylose (intolérance au gluten)	Excrétion urinaire normale	Excrétion urinaire faible
Confirmation	Biopsie	Cellules intestinales normales	Atrophie intestinale
	Test thérapeutique (on supprime le sucre)	Plus de diarrhées ni de crampes	Pas d'amélioration

Pathologies ayant attrait au glycogène :

- Le glycogène **n'est jamais détruit totalement, il existe toujours une amorce.** Amorce constituée d'une protéine (glycogénine) (auto-glycosylation sur Tyrosine et début de biosynthèse). Liaisons alpha 1,4. Ensuite intervention d'enzymes branchantes pour donner une structure arborescente, liaisons alpha1,6.

Glycogénoses :

Maladies de surcharge dues à une accumulation du glycogène au niveau du foie et muscle : (voir tableau)

glycogénoses	Déficit enzymatique	Remarques
Type 1 : de **VON GIERKE**	G-6-Pase	-hypoglycémie sévère => glycolyse sévère => accumulation du lactate dans le sang = acidose lactique. - accumulation d'AG libres donc retard staturo-pondéral et retard de croissance, - hépatomégalie (gros foie). - Cortisol élevé pour combler l'hypoglycémie
Type 2 : de **POMPE**	Maltase acide lysosomiale	- agit sur le glycogène pour **libérer du glucose** - Hépatomégalie. - un gros cœur cardiomégalie : cœur malade

Type 3 : de **CORI** (ou FORBES)	Enzyme débranchante	hypoglycémie mais moins sévère que le type I (sans acidose). -Retard staturo-pondéral. - organes touchés : foie et muscle
Type4 : **ANDERSEN**	Enzyme branchante	structure glycogène anormale (linéaire) touche essentiellement le foie (hépatomégalie) donc ses fonctions sont altérées.
Type 5 : de **McARDLE**	Phosphorylase musculaire	- Glycémie normale - crampes musculaires et une fatigabilité musculaire
Type 6 : de **HERS**	Phosphorylase hépatique	- un faciès de poupée + hypoglycémie modérée. - hépatomégalie - retard staturo-pondéral. - Elle disparait à la puberté souvent sans traitement.
Type 7 : de **TARUI**	PFK	- par opposition au déficit de G6Pase, on n'arrive jamais à l'acidose. - Anémie hémolytique traduite par une fatigabilité excessive.
Type 8 : de **LEWIS**	Phosphorylase Kinase	- Pas de glycogénolyse déficit en glucose et le cerveau va souffrir - fragilité musculaire
Type 0 :	Glycogène synthétase	- pas de stock de glycogène, hypoglycémie au cours du jeûne associée à une hyper-cétonémie

